

·综述 General review·

低温液体灌注产生亚低温的进展

王 鹏, 吉训明

【摘要】 低温对脑损伤的保护作用已被众多动物实验所证实,在临床方面,尤其是发现轻度和中度低温的保护作用之后,应用逐渐增多。近年来,亚低温被用于治疗新生儿缺氧性脑病、心肺复苏后脑保护、脑外伤及脑卒中等领域。目前临床及实验中所应用的低温方式主要为全身亚低温,如降温毯、冰袋等,这些方式降温效率低,不易迅速实现亚低温,而且全身低温可伴有多种并发症,如心律紊乱、凝血功能障碍等。低温液体或自体血液灌注是目前最有效的降温方式,而且局部动脉内灌注低温液体更可以快速实现局部亚低温。介入技术的进步使得快速局部动脉内低温液体灌注成为可能。我们详细回顾相关动物实验及临床应用文献,介绍低温液体灌注产生亚低温的研究进展。

【关键词】 亚低温;脑损伤;神经介入;低温灌注

中图分类号:R735.7 文献标识码:C 文章编号:1008-794X(2007)-05-0357-04

Development of regional cerebral sub-hypothermia with perfusion of hypothermic liquids WANG Peng, Ji Xun-ming. Neurosurgery Department of Xuanwu Hospital, Capital University of Medical Science, Beijing 100053, China

【Abstract】 The neuroprotection of induced hypothermia has been investigated intensively and confirmed in animal models and it has been used clinically in many fields since the finding of sub-hypothermia can also reduce cerebral injury. However the use of hypothermia in clinics is limited by the simultaneously induced systemic complications. Recently the sub-hypothermia induced by hypothermic regional arterial perfusion is proved to be the most effective method to reach the goal, including hypothermic normal saline with no influences on whole body temperature, cardiac rhythm and blood coagulation. According to the well development, fruitful achievement in the present status of this field, we are surely to have the inspiration for the further investigation and development of regional cerebral sub-hypothermia with perfusion of hypothermic liquids. (J Intervent Radiol, 2007, 16: 357-360)

【Key words】 Moderate hypothermia; Brain injury; Interventional neuroradiology; Hypothermic infusion

低温对脑损伤的保护作用已被众多动物实验所证实,临床上,在发现轻度和中度低温对脑损伤的保护作用之后,应用逐渐增多。近年来,亚低温被用于治疗新生儿缺氧性脑病^[1]、心肺复苏后脑保护^[2,3]、脑外伤^[4,5]及脑卒中^[6-8]等领域。有些医学中心还把亚低温作为动脉瘤手术中短暂阻断脑血流时常规脑保护措施^[9,10]。同时亚低温也已被推荐为室颤心跳骤停复苏后的脑保护措施^[11]。目前临床及实验中所应用的低温方式主要为全身亚低温,如降温毯、冰袋^[12,13]等,这些方式降温效率低,不易迅速实现亚低温,而且全身低温可伴有多种并发症,如心律紊乱、凝血功能障碍^[13]等。其他方式包括冰帽局部

降温、硬膜下腔注入低温盐水^[14]、通过外周静脉注入低温生理盐水^[15-17]等。其中低温液体或自体血液灌注是目前最有效的降温方式,前者现已应用于临床,后者则由于创伤大而仍处于动物实验阶段。本文以介绍低温液体灌注产生亚低温的研究进展。

1 方法与可行性

通过灌注低温液体或自体血液产生低温的方法起源于体外循环^[18-21]。由于心肺旁路需要大量肝素化从而增加出血的风险,并且这种全身的低温方式伴有尤其是心血管系统的多种并发症,所以逐渐改进,至近年来出现了局部动脉内灌注的低温方式。同时通过外周静脉给予较大量低温生理盐水则更易于临床实用,在近年来的心肺复苏后脑保护中得到初步应用。相反,由于动脉内灌注的创伤较大,

除心肺旁路手术外应用很少。但前期研究的结果证实经颈动脉灌注低温林格液可快速产生脑局部低温而对全身温度的影响较小^[22]。

直接向机体深部灌注低温液体, 可以有效的降低核心温度。先前认为直接灌注低温液体产生低温的效率很低, 因为灌注的液体分布到全身。Rajek 等^[23]在健康志愿者通过深部静脉给予 4℃ 和 20℃ 生理盐水, 并测量核心体温(鼓膜温度)以及四肢的外周温度及各部分的热容量, 以揭示直接向机体核心灌注低温液体产生亚低温的机制。该研究以 40 ml/kg 的量灌注 4℃ 生理盐水, 30 min 后, 核心体温降低 (2.5 ± 0.4)℃。该温度差比灌注的低温液体按照机体容积比例分布到全身的推论所得的温度差大 0.8℃。比较机体的核心温度和外周温度的变化关系

后, 为低温灌注所产生的温度差, 50% 由于灌注的低温液体所产生, 30% 则由于血管收缩限制了机体核心与外周的温度传导, 所以灌注的低温液体更多分布于机体核心而非按照容积比例分布到全身。Baumgardner 等^[15]在神经外科手术患者通过前臂静脉输入低温 (1 ~ 6℃) 5% 白蛋白时也发现低温液体所分布的体积小于机体总体积的 1/3, 这些结论与早期所认为的低温液体分布到全身的观念不同。

当前所应用的灌注低温液体的通路分为静脉^[24-26]和动脉^[19, 20, 22, 27]两种; 动脉通路创伤较大。静脉通路已经应用于心肺复苏的脑保护。而灌注的液体种类则包括生理盐水、林格液、白蛋白以及自体血液, 当前自体血液低温灌注由于创伤较大只在手术中建立心肺旁路时使用。表 1 总结低温灌注实验主

表 1 低温灌注的动物实验结果回顾

作者	动物	低温灌注方法	灌注液体及速度	产生低温的效率	其他
Ohta et al 1992 [19]	狗	通过右侧椎动脉, 近端未夹闭 左侧椎动脉及双侧颈动脉夹闭	林格液 (5.0 ± 0.5 ℃) 诱导 $\geq 60 \sim 80$ ml/min 维持 $20 \sim 40$ ml/min	脑温(左顶叶) $28^\circ\text{C} / (4.4 \pm 1.5) \text{ min}$ 核心体温(食管温度) 由 $(39.3 \pm 1.0)^\circ\text{C}$ 降至 $(33.9 \pm 1.6)^\circ\text{C}$	无肺水肿或心源性休克 (192 ± 64) ml/kg
Ohta et al 1996 [20]	狗	通过右侧椎动脉, 近端未夹闭 左侧椎动脉及双侧颈动脉夹闭 右侧颈静脉抽血血液透析后回输入下腔静脉	林格液 (5.0 ± 0.5 ℃) 诱导 $\geq 60 \sim 100$ ml/min 维持 $20 \sim 40$ ml/min	脑温(左顶叶) $28^\circ\text{C} / (5.4 \pm 2.7) \text{ min}$ $20^\circ\text{C} / (15.5 \pm 9.4) \text{ min}$ 核心体温(食道温度) 由 $(38.0 \pm 1.6)^\circ\text{C}$ 降至 $(32.1 \pm 2.2)^\circ\text{C}$	左侧椎动脉及双侧颈动脉夹闭并维持 20°C 低温 1 h, 所有动物均健康存活 10 周
Schwartz et al 1996 [21]	狒狒	通过右侧颈总动脉, 其近心端及颈外分支予以夹闭 右股动脉插管抽吸动脉血	自体动脉血(温度通过脑温调节) # 深度低温 ($< 19^\circ\text{C}$) 诱导 (193 ± 96) ml/min 维持 (76 ± 31) ml/min 中度低温 ($< 25^\circ\text{C}$) 诱导 (113 ± 41) ml/min 维持 (52 ± 21) ml/min	脑温(双侧额叶或顶叶) 中度低温 ($< 25^\circ\text{C}$) 由 34°C 降至 $(24.5 \pm 0.6)^\circ\text{C} / (12 \pm 6) \text{ min}$ 核心温度(食道温度) 由 $(36.0 \pm 0.6)^\circ\text{C}$ 降至 $(34.4 \pm 0.5)^\circ\text{C}$	心率和系统动脉压均正常 除 2 只外均健康存活
Furuse et al 2003 [34]	狗	通过右侧椎动脉, 近端未夹闭 左侧椎动脉及双侧颈动脉夹闭 右侧颈静脉抽血血液透析后回输入下腔静脉	林格液 (5°C) 诱导 ≥ 60 ml/min 维持 $20 \sim 40$ ml/min	脑温(左顶叶) 中度低温 (32°C) # 由 $(37.0 \pm 0.2)^\circ\text{C}$ 降至 $32^\circ\text{C} / (3.5 \pm 0.5) \text{ min}$ 核心温度(肛温) 由 $(36.9 \pm 0.2)^\circ\text{C}$ 降至 $(36.4 \pm 0.3)^\circ\text{C}$	低温组脑冷冻损伤较未低温组局限
Ding et al 2004 [20]	大鼠	通过中空细管在再灌注之前向大脑中动脉区域内灌注低温生理盐水	生理盐水 (20°C) 6 ml/10 min	脑温(右侧皮质及纹状体) 皮质温度: 由 $(37.2 \pm 0.1)^\circ\text{C}$ 降至 $(33.4 \pm 0.4)^\circ\text{C} / 10 \text{ min}$ 纹状体温度: 由 $(37.5 \pm 0.2)^\circ\text{C}$ 降至 $(33.9 \pm 0.4)^\circ\text{C}$	再通后脑温逐渐回升, 处于 35°C 以下的脑温时间仅为约 10 min ¥
Janata et al 2006 [27]	猪	通过股动脉将球囊导管置入胸主动脉	生理盐水 (4°C) 流速 $35 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$; 共 100 ml/kg	脑温(双侧额顶叶) 由 $(38.8 \pm 0.3)^\circ\text{C}$ 降至 $(20.1 \pm 2.8)^\circ\text{C}$	合用血管升压素可提高低温盐水的降温程度 @

该组研究的目标温度为维持脑温于 25°C , 持续 1 h; ¥ 该研究中脑温恢复至正常脑温 (37°C) 约 1 h, 但处于低温的时间很短; @ 该研究只记录了低温盐水灌注结束后 10 min 的温度变化, 所以对于其所达到的低温能维持的时间缺乏数据

要方法及其降温效率。

尽管低温液体灌注可有效产生亚低温,甚至深度低温,但所灌注的液体量是很大的,可达 2 000 ml/30 min。虽然在动物实验以及部分临床应用中,发现该灌注量未产生不良反应,但这些研究多在健康动物上测试。对于高龄患者以及有心脏功能障碍的患者应当谨慎,必须严密监护心脏功能。另一方面,由于老年人较年轻人对低温的反应更敏感,所以应用的液体量会小于这些数值^[28]。

2 对局部动脉内低温液体灌注脑保护机制的补充

局部动脉内输入生理盐水对脑组织的保护作用除低温外,尚有其他机制:①局部冲洗可改善微循环。Ding 等^[29]发现在再灌注之前以 37℃生理盐水冲洗脑梗塞区域可产生保护作用,而且与未冲洗组比较,冲洗之后的脑血流明显改善。②局部低血氧。缺血再灌注损伤中氧自由基是重要的机制。低氧预适应也被广泛研究,而局部冲洗可降低含氧量,减少局部组织的氧损害。③局部血液稀释。Tu 等^[30]发现血液稀释可产生脑保护作用,并改善微循环。局部冲洗是局部血液稀释的一种途径。

由此可见,局部低温液体冲洗的保护作用不仅是低温,更可以通过局部冲洗、血液稀释及低血氧,具有更多的保护机制。

3 局部动脉内输入低温生理盐水的并发症

局部动脉内输入低温液体或血液可能伴有 3 方面并发症:①脑组织迅速降温后通过脑组织的调节作用影响全身其他系统;②通过全身温度的降低而影响其他系统;③大量液体输入所带来的循环系统负荷增加。

全身亚低温虽然比深度低温的并发症程度要轻,但仍然伴有以下的主要并发症^[13,31,32]:①心血管系统:低血压以及心律失常;②血液系统:血小板计数减少及凝血功能减退;③免疫系统:增加感染的概率,尤其是肺部感染;④肾功能与血电解质水平:低温所带来的尿量增多可导致电解质紊乱,尤其是低血钾。全身亚低温的并发症主要与低温的深度及持续时间、所治疗的疾病类型以及复温的速度有关。通过静脉输入低温液体可以产生全身亚低温,可出现上述并发症。局部动脉内低温可以避免全身温度的降低,从而可以避免全身亚低温的并发症。Ohta 等^[19,20]及 Furuse 等^[33]的研究中均发现局部动脉内输入低温液体对核心体温的影响很小。

理论上脑组织温度降低后的功能变化可影响到身体其他系统,但现有的文献证实这种影响的程度非常轻微。全身亚低温时出现的心律失常并非由于脑组织温度降低后对心脏节律细胞的影响,而是核心温度降低对节律细胞的直接影响。Ohta 等^[19,20]的研究中,通过椎动脉灌注低温液体后,脑温迅速降低,达 20℃,但在整个实验期间,实验动物的生理指标无显著变化,而且除少数实验动物死于手术操作外均可健康存活。Furuse 等^[33]发现在脑冻伤模型中,经单侧颈内动脉以 60 ml/min 灌注 4℃林格液后,脑损伤的范围较非低温组局限;低温林格液灌注未加重脑水肿。因此脑组织快速达到亚低温是安全的。

大量液体输入带来的危险主要是机体血容量增加和心脏负荷增加。低温液体灌注最常见的生理指标变化是中心静脉压升高。但这些研究未出现所担心的心功能不全及肺水肿等并发症。另外一个常见的变化为 PO_2 降低,这可能是源于大量低温液体对血液的稀释。

自体血低温回输是减少机体血液负荷的一个解决思路。虽然大量低温液体输入未影响心功能及产生肺水肿的并发症,但毕竟不适合长期应用以维持足够长时间的低温;而且在伴心功能不全、肾功能衰竭的患者,其应用也受限制。所以自体血液低温后输入是更进一步的发展方向。

4 结论

直接向机体核心注入低温液体是一种有效的快速降温方式,其输入通路可有静脉和动脉两种方式。动脉内低温液体输入可以达到组织局部低温而避免全身温度变化。前期动物实验证明局部动脉内低温盐水(4℃)对全身生理指标的扰动很小。而且静脉低温液体灌注的研究也证明 2 000 ml 生理盐水在 30 min 内快速输入的可行性。当前,神经介入技术的可靠性使得局部脑组织低温液体灌注是可行的,所以完全可以在合理选择患者(排除器官功能障碍的患者)以及严密监护的情况下对脑组织局部使用亚低温,进行临床试用。

[参考文献]

- [1] Shankaran S, Laptook A, Ehrenkranz R, et al. for the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network: Whole body hypothermia for neonates with

- hypoxic ischemic encephalopathy[J]. *N Eng J Med*, 2005, 353: 1574 - 1584.
- [2] The hypothermia after cardiac arrest study group: Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest[J]. *N Eng J Med*, 2002, 346: 549 - 56.
 - [3] Bernard S, Gray T, Buist M, et al. Treatment of comatose survivors of out of hospital cardiac arrest with induced hypothermia [J]. *N Eng J Med*, 2002, 346: 557 - 563.
 - [4] Gal R, Cundrle I, Zimova I, et al. Mild hypothermia therapy for patients with severe brain injury [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2002, 104: 318 - 321.
 - [5] Clifton GL, Miller E, Choi S, et al. Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury[J]. *N Eng J Med*, 2001, 344: 556 - 563.
 - [6] Schawab S, Georgiadis D, Berrouschot J, et al. Feasibility and safety of moderate hypothermia after massive hemispheric infarction[J]. *Stroke*, 2001, 32: 2033 - 2035.
 - [7] Krieger DW, De Georgia MA, Abou-Chebl A, et al. Cooling for Acute Ischemic Brain Damage (COOL AID): an open pilot study of induced hypothermia in acute ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2001, 32: 1847 - 1854.
 - [8] Milhaud D, Thouvenot E, Heroum C, et al. Prolonged moderate hypothermia in massive hemispheric infarction [J]. *clinical experience, J Neurosurg Anesthesiol*, 2005, 17: 49 - 53.
 - [9] Kimme P, Fridrikssen S, Engdahl O, et al. Moderate hypothermia for 359 operations to clip cerebral aneurysms [J]. *Br J Anaesth*, 2004, 93: 343 - 347.
 - [10] Solomon RA. Anterior communicating artery aneurysms[J]. *Neurosurgery*, 2001, 48: 119 - 123.
 - [11] Norlan JP, Morley PT, Vanden Hoek T. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: an advisory statement by the advanced life support task force of the International Liaison Committee on Resuscitation[J]. *Circulation*, 2003, 108: 118 - 121.
 - [12] Polderman K. Keeping a cool head: how to induce and maintain hypothermia[J]. *Crit Care Med*, 2004, 32: 2558 - 2560.
 - [13] Polderman K. Application of therapeutic hypothermia in the intensive care unit: opportunities and pitfalls of a promising treatment modality part 2: practical aspects and side effects [J]. *Intensive Care Med*, 2004, 30: 757 - 769.
 - [14] Yasuhiro N, Shinsaku N, Masamitsu K, et al. A new method of inducing selective brain hypothermia with saline perfusion into the subdural space: effects on transient cerebral ischemia in cats [J]. *Acta Med Okayama*, 2002, 56: 279 - 286.
 - [15] Baumgardner J, Baranov D, Smith D, et al. The effectiveness of rapidly infused intravenous fluids for inducing moderate hypothermia in neurosurgical patients[J]. *Anesth Analg*, 1999, 89: 163 - 169.
 - [16] Bernard S, Buist M, Monteiro O, et al. Induced hypothermia using large volume, ice cold intravenous fluid in comatose survivors of out of hospital cardiac arrest: a preliminary report [J]. *Resuscitation*, 2003, 56: 9 - 13.
 - [17] Kim F, Olsufka M, Carlborn D, et al. Pilot study of rapid infusion of 2L of 4°C normal saline for induction of mild hypothermia in hospitalized comatose survivors of out of hospital cardiac arrest[J]. *Circulation*, 2005, 112: 715 - 719.
 - [18] Bachet J, Guilmet D, Goudot B, et al. Antegrade Cerebral perfusion with cold blood: a 13 year experience [J]. *Ann Thorac Surg*, 1999, 67: 1874 - 1878.
 - [19] Ohta T, Sakaguchi I, Liu WD, et al. Selective cooling of brain using profound hemodilution in dogs [J]. *Neurosurgery*, 1992, 31: 1049 - 1055.
 - [20] Ohta T, Kuroiwa T, Sakaguchi I, et al. Selective hypothermia perfusion of canine brain[J]. *Neurosurgery*, 1996, 38: 1211 - 1215.
 - [21] Piepgras A, Roth H, Schurer L, et al. Rapid active internal core cooling for induction of moderate hypothermia in head injury by use of an extracorporeal heat exchanger[J]. *Neurosurgery*, 1998, 42: 311 - 317.
 - [22] Schwartz A, Stone J, Finck A, et al. Isolated cerebral hypothermia by single carotid artery perfusion of extracorporeally cooled blood in baboons[J]. *Neurosurgery*, 1996, 39: 577 - 582.
 - [23] Rajek A, Greif R, Sessler D, et al. Core cooling by central venous infusion of ice cold (4°C and 20°C) fluid [J]. *Anesthesiology*, 2000, 93: 629 - 637.
 - [24] Behringer W, Safar P, Wu X. Venovenous extracorporeal blood shunt cooling to induce mild hypothermia in dog experiments and review of cooling methods[J]. *Resuscitation*, 2002, 54: 89 - 98.
 - [25] Zviman M, Roguin A, Jacobs A, et al. A new method for inducing hypothermia during cardiac arrest [J]. *Crit Care Med*, 2004, 32(Suppl): S369 - 373.
 - [26] Holzer M, Behringer W, Janata A, et al. Extracorporeal venovenous cooling for induction of mild hypothermia in human sized swine[J]. *Crit Care Med*, 2005, 33: 1346 - 1350.
 - [27] Janata A, Holzer M, Bayegan K, et al. Rapid induction of cerebral hypothermia by aortic flush during normovolemic cardiac arrest in pigs[J]. *Crit Care Med*, 2006, 34: 1769 - 1774.
 - [28] Frank SM, Raja SN, Bulcao C, et al. Age related thermoregulatory differences during core cooling in humans [J]. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol*, 2000, 279: R349 - R354.
 - [29] Ding YC, Li J, Rafols JA, et al. Prereperfusion saline infusion into ischemic territory reduces inflammatory injury after transient middle cerebral artery occlusion in rats[J]. *Stroke*, 2002, 33: 2492 - 2498.
 - [30] Tu YK, Heros R, Karacostas D, et al. Isovolemic hemodilution in experimental focal cerebral ischemia part 2: effects on regional cerebral blood flow and size of infarction [J]. *J Neurosurg*, 1988, 69: 82 - 91.
 - [31] Swain JA. Hypothermia and blood pH: a review[J]. *Arch Intern Med*, 1986, 148: 1643 - 1646.
 - [32] Koht A, Cane R, Cerullo LJ. Serum potassium levels during prolonged hypothermia[J]. *Intensive Care Med*, 1983, 9: 275 - 277.
 - [33] Furuse M, Ohta T, Ikenaga T, et al. Effects of intravascular perfusion of cooled crystalloid solution on cold induced brain injury using an extracorporeal cooling filtration system[J]. *Acta Neurochir*, 2003, 145: 983 - 993.

(收稿日期:2007-03-05)